

今週の話題：

<インフルエンザワクチン、WHOの声明書-2012年11月>

保健政策に関するガイドラインを加盟国に提供するために、WHOは国際規模の公衆衛生に影響を及ぼす疾患に対するワクチンやワクチンの組合せに関する一連の声明書を定期的に更新し、発行している。これらの声明書は、主に大規模な免疫プログラムにおけるワクチンの使用に関するもので、疾患やワクチンに関する重要な情報を要約し、世界的なワクチンの使用について現在のWHOの見解を公表している。

声明書は、外部の専門家とWHOスタッフによって総括され、免疫学の専門家からなるWHOの戦略諮問グループ(SAGA)(<http://www.who.int/immunization/sage/en>)によって審査、承認されている。この声明書は、主に国の公衆衛生担当官や免疫プログラムの管理者が使用できるように作成されているが、国際的な資金提供機関やワクチン製造会社、医学界、科学的メディア、一般の人達にも興味深いものである。ワクチンの開発過程や現状に関する記載は [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf) で閲覧できる。

これまでのインフルエンザワクチンに関して2005年にWHOから声明書が発行されて以後、発展途上国や熱帯諸国におけるインフルエンザの疫学に関する新データ、妊婦におけるインフルエンザウイルスの影響に関する新知見、A(H1N1)pdm09種インフルエンザウイルスの季節性流行やパンデミック(世界的大流行)に関する情報など、この分野においていくつかの重要な進展があった。

今回更新された声明書は、2005年の文書に相当するもので、季節性インフルエンザに対するワクチンと予防接種に関して記載している。しかし、パンデミックインフルエンザとパンデミックインフルエンザワクチンについて、重症感染のリスクを有する特定の集団に対する季節性インフルエンザワクチンの使用を裏付けるための証拠として短いながら言及している。

インフルエンザワクチンの使用に関する勧告は、2011年11月と2012年4月にSAGEの会議で議論された。これらの会議で発表された見解は <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> で閲覧できる。

\* 背景：

・疫学：

A型やB型インフルエンザウイルスは、感染した人々からの飛沫や、ときにはウイルスに汚染された伝染媒介物との接触でも伝染する重要なヒトの呼吸器疾患の病原体である。A型やB型ウイルスは季節性のインフルエンザ流行を引き起こすが、季節外にも散発的な発生や集団発生を起こす。インフルエンザは、毎年小児で20~30%、成人で5~10%の発病率で世界的に発生する。温帯地区では、季節性流行は主に冬期に起こるが、熱帯地方では年間を通して起こるので、流行は不規則になる。

インフルエンザA型ウイルスは、ヒト-ヒト感染し、間近に出現したインフルエンザウイルスとは異なる抗原性を持つ別のインフルエンザA型サブタイプに変異することから、急速な蔓延を特徴とするパンデミック(世界規模の流行)を引き起こすこともある。

18世紀中頃以降、記録されているだけでも、主なパンデミックは10~40年の間隔で発生している。そのうち、1918年のスペインかぜのパンデミックは最も深刻で、世界中で2,000~4,000万人以上の死者を出した。また、これよりも小規模のパンデミックが1957年(アジアかぜ)と1968年(香港かぜ)に起こった。2009年には、パンデミックの規模に達したA(H1N1)型に属するA(H1N1)pdm09ウイルスによって世界的な集団発生が起こったが、2010年には徐々に季節性へと移行した。

インフルエンザの罹患率や死亡率は、熱帯地方や亜熱帯地方では過小評価される傾向にある。サハラ以南のアフリカにおける30年間の季節性インフルエンザに関する組織的な疫学調査によると、インフルエンザは小児の急性呼吸器感染症の中で、平均約10%(1~25%)の外来患者と6.5%(0.6~15.6%)の入院患者を占めていた。しかし、これらの国のほとんどにおいて、このデータでは、インフルエンザの予防と管理を行う戦略に優先順位を付けるためにはまだ不十分であると考えられた。

\* インフルエンザに対する特定のリスク集団：

インフルエンザのリスク集団には、インフルエンザウイルスに曝露される危険性の高い集団だけでなく、重症疾患、すなわち入院や死亡につながるような疾患を持つ特定の集団が含まれる。前者は医療従事者などで、インフルエンザが重症化するリスクのある特定の集団としては妊娠中の女性、5歳未満の小児、高齢者、HIV/エイズなど免疫不全、喘息、慢性の心疾患や肺疾患を持つ患者集団などである。低

妊婦はインフルエンザによって重篤な疾患や死亡のリスクが高まる。感染すると、更に死産や新生児死亡、早産、低出生体重児などの合併症につながる可能性がある。2009 A型(H1N1)pdmという株によって、ニューヨーク市では妊婦は、非妊婦に比べて7.2倍入院し、重度のインフルエンザによる入院率は4.3倍であった。妊娠中の重症感染症のリスクは喘息、糖尿病、肥満などの基礎疾患によって高まる。

5歳未満、特に2歳未満の小児では、インフルエンザによる負担が大きくなる。世界の5歳未満の小児800万人を対象にした組織的調査のまとめによると、2008年には死者28,000~111,500人を含む、9

千万（95%、CI 4千9百万～1億6千2百万）例の新たな季節性インフルエンザ、2千万（95%、CI 千3百万～3千2百万）例のインフルエンザ関連急性下気道感染（ALRI）、1～2百万例のインフルエンザ関連の重症 ALRI があつたと推定された。インフルエンザによる死亡の大部分は途上国で発生した。小児の死亡にインフルエンザが関与していることを正確に推定するのに十分なデータは、特に途上国では得られなかった。

米国では、就学前の小児の入院率は50～64歳と同じである。ある研究によると、2～5歳の小児の入院率が20/100,000であったが、6ヵ月未満の乳児の入院率は240/100,000であった。

インフルエンザは高齢者の死亡率に大きな影響を及ぼす。中国の都市部では、2003～2008年の間に、インフルエンザによる死亡数増加の86%は65歳以上であった。米国では1976～2007年の間に、65歳以上の人が一貫してインフルエンザによる死亡事例の約90%占めていた。英国では1999～2010年の間に、75歳以上の死亡事例の推定2.5～8.1%がインフルエンザによるものであった。シンガポールでは、65歳以上のインフルエンザに関連した死亡事例は一全国平均の11.3倍であった。ポルトガルにおける死亡数増加をもたらした全疾患や、オーストラリアでの呼吸器および心・血管疾患における死亡増加数に基づいた推定でも、高齢者におけるインフルエンザ関連死亡数が増加しているとわかった。低・中所得国では、高齢者のインフルエンザ関連死亡数は、高所得国よりも数倍高い可能性がある。

最近のまとめでは、1シーズン当たり18.7%（95%、CI 16～22%）のワクチン未接種の医療従事者のうち、7.5%にインフルエンザの徴候が現れた。さらに、医療従事者は、彼らが介護するハイリスク患者へのインフルエンザウイルスの院内感染に重要な役割を担っている可能性があつた。

\* 病原体、疾患、治療、検査室診断：

インフルエンザウイルスはオルトミクスウイルス科に属し、一本鎖の分節したRNAをもつ。インフルエンザウイルスは核蛋白に基づいてA型、B型、C型に分類されるが、A型のサブタイプは、赤血球凝集素（HA）やノイラミニダーゼ（NA）活性のいずれかを有するエンベロープの糖蛋白によって決定される。これらのウイルスの高い突然変異率によってHAとNA抗原性は大きく変化する。HA遺伝子の小さな変化（抗原ドリフト）を引き起こす小変異が比較的頻繁に起こる。抗原ドリフトによってウイルスは免疫の識別から逃れることができるので、その結果パンデミック年に季節性インフルエンザの集団発生が起こる。HA抗原の大変異（抗原シフト）は、主としてA型の異なるサブタイプからの遺伝物質（特にHA遺伝子）の再集合によって引き起こされる。B型インフルエンザウイルスは病原体保有動物を持たないので抗原シフトが起こらず、従ってサブタイプはない。しかし、B型インフルエンザの抗原性が異なる2つの系統（ビクトリア、山形）が相互に循環することは、世界の多くの地域から報告されている。A型インフルエンザウイルスは哺乳動物（ブタ、ウマ）や鳥類に感染するが、B型やC型の感染は主にヒトに限られている。ヒトに病気を引き起こすのはA型とB型のインフルエンザウイルスだけである。現在同定されているA型17種のHAと10種NAは、コウモリで新たに発見されたH17N10のサブタイプを除いて、野生の鳥類が保有している。一般的にヒトが感染するのはH1、H2、H3、およびN1またはN2のサブタイプである。

インフルエンザの潜伏期間は1～4日で、平均2日である。ウイルス排出による伝播は、成人では2～3日間であるのに対し、乳幼児や児童では症状が出る直前から始まり、臨床症状の2週目まで続く可能性がある。保育所や学校に通う小児は地域社会におけるインフルエンザの重要な伝播者である。

インフルエンザに罹ると発熱、咳、喉の痛み、鼻水、頭痛、筋肉や関節の痛み、重度の倦怠感などのいくつか、もしくは全てが症状として現れる。熱や身体の痛みは3～5日、咳は2週間以上続く。小児では、重篤な兆候として無呼吸、頻呼吸、呼吸困難、チアノーゼ、食欲不振、脱水、精神状態の変化、や興奮などが挙げられる。一般的に、*Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus* によって起こる二次性細菌性肺炎は、特に高齢者や特定の慢性疾患を持つ患者にしばしば起こるインフルエンザの合併症である。肺炎球菌のワクチン接種や、抗菌薬を用いた重篤な疾患のケースマネージメントによって、インフルエンザに関連する呼吸器感染症による死亡率を減少させる可能性がある。

インフルエンザに対する抗ウイルス薬は2種類に分類される。(1) 膜貫通イオンチャンネル（M2蛋白）の阻害（アマンダジン、リマンタジン）と、(2) NAの阻害（オセルタミビル、ザナミビル、最近ではペラミビルやラニナミビル）である。現在流布しているウイルスのほとんどはM2阻害薬に耐性を持っているため、WHOは第一選択としてNA阻害剤を勧めている。ハイリスク患者には、できるだけ早期からNA阻害剤を投与すべきである。NA阻害剤の中でもオセルタミビルは最も広く使用されており、幼児や妊婦における安全性に関するデータも蓄積されている。NA阻害剤の早期かつ広範な使用によって、特に2009年のパンデミックでは入院率や死亡率が減少した。NA阻害剤の予防的使用や免疫抑制患者への使用は、耐性ウイルスの出現率を高める可能性があり、慎重なモニタリングが必要である。

インフルエンザの諸症状は、他の感染性病原体によって引き起こされたものと区別できないため、特に散发例の病因診断には検査室での確認が必要である。

インフルエンザの診断検査としてはウイルス培養、迅速抗原検査、免疫蛍光法、RT-PCR、HI などがある。迅速抗原検査では、インフルエンザ A 型 B 型のいずれかあるいは両方のウイルスを 15 分以内に検出することができる。これらの検査の特異度と感度は、ウイルス培養と比較してそれぞれ約 90~95%、50~70%であるが、感度にばらつきがあり、一般的に成人より小児の方が高く、B 型より A 型の方が高い。

\* インフルエンザワクチン：

現在の季節性インフルエンザワクチンのほとんどは、2 種類の A 型株と 1 種の B 型株を含んでおり、三価不活化ワクチン (TIV) と弱毒性生ワクチン (LAIV) が用意されている。2 種類の A 型株と 2 種類の B 型株を含む四価 LAIV が、2012 年に点鼻薬として米国で認可された。インフルエンザワクチンは発育鶏卵やある種の培養細胞でウイルスを増殖させて製造される。南北両半球で優勢な株に対するワクチンの有効性を確保するため、ワクチンの抗原性組成物は毎年 2 回変更され、WHO の global influenza surveillance and response system (GISRS) で得られた、流布しているインフルエンザウイルスの抗原特性に合わせて調整されている。最新の WHO 勧告は

<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/index.html> で閲覧できる。

TIV は 2 歳未満の小児、50 歳以上の人、妊娠中の女性に接種が認可された唯一のインフルエンザワクチンである。妊娠していない 2~49 歳の人には国の方針に従って TIV か LAIV のどちらかを接種できる。ロシアで製造された LAIV インフルエンザワクチンは 3 歳以上に認可されている。ワクチンは、流行しているウイルスと一致するよう毎年接種することが推奨される。自然感染後の長期的な株特異的免疫と異なり、インフルエンザワクチンは、特に高齢者では、比較的短期間の効果しかない。

\* 三価不活化インフルエンザワクチン (TIV)：

TIV には、全粒子ワクチン、スピリットワクチン、サブユニットワクチンの 3 種類があるが、反応性の少ないスピリットワクチンとサブユニットワクチンは全粒子ワクチン取って代わられつつある。スピリットワクチンでは、ウイルスは洗浄剤によって破壊されているのに対し、サブユニットワクチンでは、他のウイルス成分を除去することにより HA と NA の抗原が精製されている。免疫原性を高めるために、現在処方されている TIV のいくつかでは、水中油型アジュバントまたはビロソームなどのアジュバントを含んでいる。TIV のほとんどの多用量バイアルはチオメルサル防腐剤を含んでいる。チオメルサルを含まない単一バイアルや注射器に充填した状態で TIV を供給できるが、これらは限定的で、高価である。

ワクチンは 2~8℃で遮光し、凍結は避けて保管する。TIV の力価は一元放射免疫拡散法などの免疫学的アッセイによって、精製された HA と HA に特異的な抗血清を用いて決定される。3 歳以上の人に対する TIV は 1 用量あたり、3 種類の HA サブタイプをそれぞれ 15 μg 含み、6~36 ヶ月の幼児に対しては 1 容量あたり 7.5 μg あるいは 15 μg を含む。現在の TIV は、6 ヶ月未満の小児には認可されていない。ワクチン株当たり HA9 μg を含む皮内投与用 TIV 製剤は 18~64 歳の成人に使用するために認可されている。水中油型エマルジョン (MF59) でアジュバントされた TIV が高齢者のために認可されている国もある。同様に、ワクチン株当たり HA60 μg を含む TIV 製剤は、主に 65 歳以上の人で使用するために、米国で認可されている。筋肉内投与に使われる TIV は三角筋か (1 歳を越えて接種する場合)、あるいは、大腿の前外側面 (6~12 ヶ月で接種する場合) に注射する。9 歳未満のワクチン未接種の小児には、少なくとも 1 ヶ月の期間をあけて 2 回接種すべきである。9 歳以上の小児か健常な成人には 1 回の接種が適当である。不活化インフルエンザワクチンは、ルーチンの小児予防接種プログラムで併用投与されたワクチンと干渉しないようである。

・ TIV の防御の血清学的相関：

一般的に 1:40 以上の HI 抗体価は、健常な成人では 50%の防御効力を与えることが示されている。ワクチンに誘発された抗 HI 抗体の濃度は、登録のためのワクチン評価を行う上で、防御の相関値として使われる。

・ インフルエンザワクチンの効能／有効性：

報告されたインフルエンザワクチンの効能／有効性は、症例定義 (確定診断の有無) や、ワクチン株と実勢インフルエンザ株の一致・不一致などによって実質的に変動する。

・ 妊娠中及び年齢別の TIV の効能／有効性：

妊娠中のインフルエンザワクチン接種は、妊婦と胎児をインフルエンザから守る。妊婦のインフルエンザ感染と感染による重篤化に対する妊娠中の TIV ワクチン接種の効果に関する科学的根拠は表 1a に示されている。同様に、6 ヶ月未満の乳児のインフルエンザ感染と感染による重篤化に対する TIV の影響も表 1b に示されている。また 6 ヶ月~2 歳と、2~6 歳の小児において、TIV がインフルエンザ感染を防ぐ可能性に関する結果も表 2a と表 2b にそれぞれ示されている。

限られたデータではあるが、小児や若年者のワクチン接種は、接種者を守るだけでなく、ワクチン未接種世帯や地域社会との接点において間接的に防御することがわかっている。

ワクチンの株と実勢株が一致した場合、65歳未満では有効率が70~90%であるが、65歳以上では住居場所、個体集団、調査法とは無関係にあまり芳しくない。高齢者におけるTIVの有効性は表3に示されている。65歳以上では通常のTIVに比べて、2010年に米国で承認された高濃度ワクチンによって抗体価が高くなる。さらに、高齢者の入院率や肺炎発症率は、非アジュバントTIVに比べてMF59アジュバントTIVによって25%減少した。

・基礎疾患を持つひとにおけるTIVの効能／有効性：

いくつかのグループがワクチンの性能に関する研究を行い、それをまとめた2011年のレビューによると、慢性閉塞性肺疾患の患者や、糖尿病、慢性肺疾患、心臓血管疾患、腎臓あるいは肝臓の病気、免疫抑制などが併存する高齢者においては、ワクチンの有効性は限局的であった。喘息患者とHIV感染者におけるインフルエンザワクチンの効果に関するデータは、それぞれ表4aと図4bに示されている。

・医療従事者におけるTIVの効能／効果：

医療従事者におけるインフルエンザワクチンの防御効果については表5aに示されている。しかし、医療従事者のワクチン接種が、高齢者向け介護施設の入居者のインフルエンザ罹患と死亡を防ぐことができるという証拠は表5bの通り少ない。

・TIVの安全性：

一般的にTIVワクチンは安全であると考えられているが、幼児のようにインフルエンザワクチン抗原に暴露されたことがない人では、注射部位に一過性の局所反応が(> 1/100)発生し、発熱、倦怠感、筋肉痛、および他の全身性の症状を引き起こす可能性がある。1~15歳の健常な小児791人の調査では、ワクチン接種後の発熱は1~5歳で12%、6~10歳で5%、11~15歳で5%に認められた。一般的に、このような有害事象は、成人では少ない。

認可後のTIVの安全性を評価するために、18歳未満の未成年者251,600人(6~23ヵ月のワクチン接種者8,476人を含む)を対象にした調査では、TIVに関する重要な医学的問題はなかった。同様に、約7.5億人のTIV接種者をカバーする調査でも、この15年間米国では何の医療問題も認められなかった。

\*弱毒性生ワクチン(LAIV)

50年以上の間、LAIVの経鼻投与はロシア連邦で有効に使用されている。現在のロシアの三価乾燥ワクチンは、低温に適応し、推奨されている季節性のA(H1N1)とA(H3N2)ウイルス株で再編されたサブタイプAドナー由来の弱毒ウイルスに基づいている。これらのインフルエンザA型ワクチン株は、季節性のB型ウイルスに類似した再編体と組み合わされている。温度に敏感なワクチンウイルスは鼻咽喉頭の涼しい環境ではうまく複製するが、体温に近い下気道では複製ができない。

・LAIVの効能／有効性：

3~15歳の約13万人の子供を含む、ロシアの三価LAIVの有効性に関する一連の比較試験では、ワクチン接種群では、対照群に比べてインフルエンザ様症状の発生率がおおよそ30~40%低いことが示された。TIVとLAIVは60歳以上のロシア成人において、それぞれ50%、51%と、同様に有効であることがわかった。単回経鼻的に投与すると、LAIVは、成人と3歳超の小児で非常に有効であった。

・LAIVの安全性：

ワクチン接種後に子供たちの1%未満で発生する一時的な発熱反応を除いて、3~15歳の小児約130,000人を含むロシアでの調査では、LAIVによる医療問題は何もなくあった。米国製のLAIVについては、対照群と頻度の上で大差はないものの、一過性の鼻汁と鼻閉、微熱が最も頻繁に認められた副反応であった。しかし、医学的に問題となり得る喘鳴は、2~5歳では増加していなかったものの、LAIVを接種した6~23ヵ月の小児では増加していたことから、現在、米国では、後者の年齢層にはLAIVを推奨していない。

\*季節性インフルエンザワクチン接種の費用対効果：

これまで、殆どの費用対効果の分析は高所得国に焦点を合わせて行われており、その結果は低所得国には適用されなかった可能性がある。高齢者集団間の費用対効果分析が組織的に行われたが、研究グループによって方法が異なるために比較は困難であった。しかしインフルエンザの予防接種が費用対効果やコストを削減する上で有効であることが明らかになった。また、子供へのワクチン接種は、医療経済的評価により、経費節約に繋がり、費用対効果が高いことが明らかになった。米国ではTIVとLAIVのコストは同等であるが、両ワクチンともに若年児への接種より年長児への接種の方がよりコスト高になることも明らかになった。妊婦を対象としたワクチン接種プログラムは費用対効果が高く、合併症を有する妊婦においては経費節約に繋がることが示された。

\*WHO立場と推奨：

インフルエンザワクチン接種の第一の目的は、高リスク群を重篤なインフルエンザ関連疾患や死亡から守ることであるが、インフルエンザはこれらの高リスク群だけでなく、全世界において無視できない死亡数の原因となるため、社会経済的な意味合いを持った公衆衛生の重要な課題となっている。

季節性インフルエンザの予防に国際的に利用可能なワクチンは、安全でかつ効果があり、罹患率と死

亡率を下げる能力を持っている。

インフルエンザ疫学調査はモニタリングと季節性インフルエンザワクチン接種を導入する意義を伝えるために必須の基盤となる。特に低あるいは中所得諸国においては、高リスク群へのワクチン接種の経済的重要性を示すことが必要である。

(三浦真希子、三木明德、松尾博哉)